

#2
PCT/JP00/05690

日 本 国 特 許 庁

24.08.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 8月24日

REC'D 13 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第236778号

出 願 人

Applicant (s):

東レ株式会社

ETV

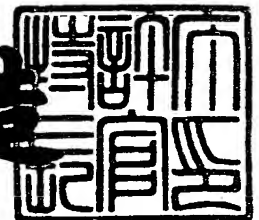
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月29日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3078606

【書類名】 特許願

【整理番号】 66L00090-A

【提出日】 平成11年 8月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/485

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研
 究所医薬研究所内

 【氏名】 長瀬 博

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研
 究所医薬研究所内

 【氏名】 遠藤 孝

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研
 究所医薬研究所内

 【氏名】 田中 利明

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研
 究所医薬研究所内

 【氏名】 鈴木 知比古

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研
 究所医薬研究所内

 【氏名】 川村 邦昭

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市磯子区洋光台 5 - 4 - 2 3 - 4 0 1

 【氏名】 鈴木 勉

【特許出願人】

【識別番号】 000003159

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号

【氏名又は名称】 東レ株式会社

【代表者】 平井 克彦

【電話番号】 03-3245-5648

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005186

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

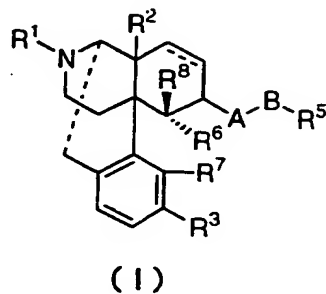
【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

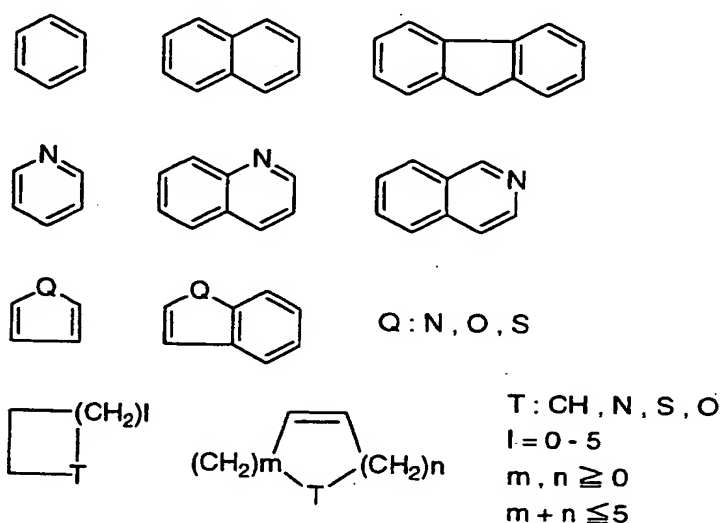
【化 1】



〔式中、 --- は二重結合または単結合を表し、 R^1 は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキル、または炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し、 R^9 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ を表し、 R^{11} は水素、フェニル、炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、A は $-\text{XC}(=\text{Y})-$ 、 $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ 、 $-\text{X}-$ または $-\text{XSO}_2-$ （ここで X、Y、Z は各々独立して NR^4 、S または O を表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なっているいてもよい）を表し、B は原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、お

よびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、二重結合および/または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することではなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格:

【化2】



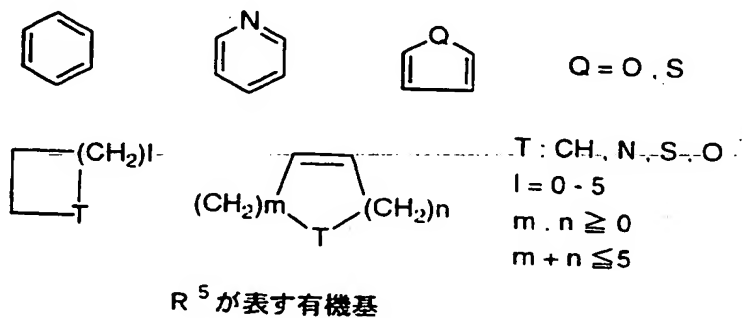
R^5 が表す有機基

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、 R^6 は水素、 R^7 は水素、ヒドロ

キシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは R^6 と R^7 は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 R^8 は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物、またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤。

【請求項2】一般式(I)において、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシであり、 R^3 が請求項1の定義に同じであり、Aが $-XC(=Y)-$ 、(ここでXは NR^4 、S、またはOを表し、YはOを表し、 R^4 が水素、または炭素数1から5のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または $-XSO_2-$ (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOまたはSを表し、Zは NR^4 またはOを表し、 R^4 は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが $-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim10$)、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$ ($n=1\sim4$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)であり、 R^5 が水素または下記の基本骨格：

【化3】



を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ

、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素である請求項 1 記載の神経因性疼痛治療剤。

【請求項 3】一般式 (I) において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、 R^3 がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、A が $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ (ここで、X は NR^4 を表し、Y は O を表し、Z は NR^4 または O を表し、 R^4 は炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) であり、B が $-(CH_2)_n-$ ($n=1\sim3$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ であり、 R^5 が水素または下記の基本骨格：

【化 4】



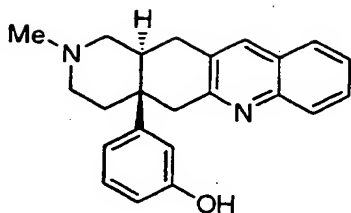
Q: O, S

R^5 が表わす有機基

を持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素である請求項 1 記載の神経因性疼痛治療剤。

【請求項 4】 (+) - 4 a - (3-ヒドロキシフェニル) - 2-メチル-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a-オクタヒドロトランス-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン

【化 5】



をマウスの脊髄腔内に投与することにより、痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物。

【請求項 5】 請求項 4 記載の神経因性疼痛のモデル動物を用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法。

【請求項 6】 請求項 5 記載の評価方法により得られる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする神経因性疼痛治療剤に関する。また、本発明は、神経因性疼痛のモデル動物、該モデルの作製方法、該モデルを用いる神経因性疼痛の治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる神経因性疼痛治療に有効な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

慢性難治性疼痛の多くを占める神経因性疼痛は、末梢神経あるいは中枢神経の外傷、感染、虚血などの物理的損傷障害あるいは糖尿病などによる機能異常により生じる堪えがたい痛みを主訴とする疾患である。

【0003】

さらに、広く痛みの治療に用いられているモルヒネでも神経因性疼痛の治療においては十分な効果が得られず、神経因性疼痛は、オピオイド鎮痛薬に抵抗することが多い。したがって、神経因性疼痛を含む難治性疼痛に対する有用な鎮痛薬の開発が望まれているが、いまだ実現には至っていない。神経因性疼痛の治療に

は脊髄刺激療法、後根進入部遮断術などの外科的治療の他、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体作動薬のバクロフェンやN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のケタミンなどを慢性的に脊髄髄腔内投与する方法がある。しかしながら、これらの方法は侵襲が大きいと、より侵襲の少ない治療法が望まれ、神経因性疼痛に有用な新薬の開発は重要である。

【0004】

一方、特許第2525552号に、オピオイド κ 受容体作動活性を有し、鎮痛作用を有するモルヒナン誘導体が開示されているが、これら化合物の神経因性疼痛に対する治療効果は明らかではない。

【0005】

また、神経因性疼痛に対する有用な新薬の開発には、ヒト神経因性疼痛と同様の臨床症状を示すモデル動物が不可欠である。現在、神経因性疼痛のモデル動物としては、末梢神経の切断や結紮 (G. J. Bennett & Y. K. Xie, Pain, 33: 87-107, 1988) あるいは脊髄への障害 (J. X. Hao, Pain, 45: 175-185, 1991) などがあるが、スクリーニング法としては操作が煩雑であり、簡便な神経因性疼痛のモデル動物の開発が望まれている。

【0006】

一方、齧歯類、特にマウスの脊髄腔内投与法は、無麻酔下で、比較的簡便に行うことができる方法として知られている (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980)。さらに、マウス脊髄腔内にNMDA (L. M. Aanonsen & G. L. Wilcox, J. Pharmacol. Exp. Ther., 243: 9-19, 1987) や substance P (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Brain Res., 217: 212-215, 1981) を投与すると scratching, biting, liking すなわち SBL 行動が発現し、疼痛が発現することが示唆されている。また、脊髄腔内に (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-トランス-キノリノ[2, 3-g]イソキノリンを投

与することによってマウスに痛覚過敏が発現することも報告されている（L. F. Tsengら、J. Pharmacol. Exp. Ther.、280:600-605、1997）。しかしながら、これらのモデル動物は薬物誘発侵害反応モデルとして示されているのみであり、神経因性疼痛のモデルとしての有用性は明らかではない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は神経因性疼痛の治療剤を提供することを目的とする。

【0008】

また、本発明は、神経因性疼痛に対する薬物の鎮痛効果を判定可能な神経因性疼痛のモデル動物、該モデル動物を用いる神経因性疼痛治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

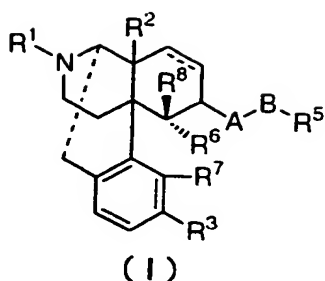
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行ってきた結果、一般式（II）で表わされるオクタヒドロイソキノリン誘導体を動物に投与することにより、神経因性疼痛を発現するモデル動物を作製できることを見出した。また、本モデル動物が神経因性疼痛を軽減する化合物の評価に利用できること、本モデルを用いた評価において一般式（I）で表される化合物が神経因性疼痛を軽減することを見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は一般式（I）

【0011】

【化 6】

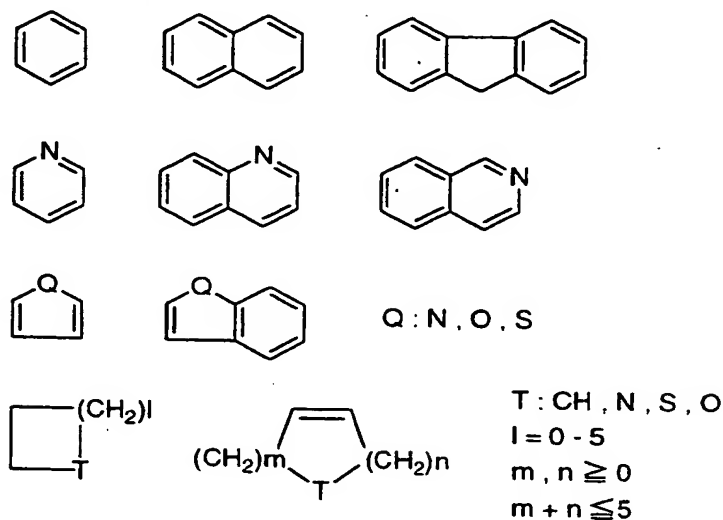


〔式中、 \cdots は二重結合または単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、 $-NR^9R^{10}$ を表し、 R^9 は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数1から5のアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ を表し、 R^{11} は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、 A は $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここで X 、 Y 、 Z は各々独立して NR^4 、 S または O を表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なってもよい）を表し、 B は原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、二重結合および／または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ

、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格:

【0012】

【化7】



R^5 が表す有機基

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、 R^6 は水素、 R^7 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは R^6 と R^7 は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 R^8 は水素、

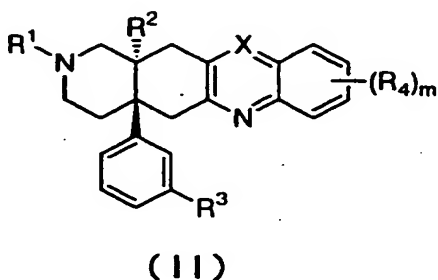
炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルカノイルを表す。] で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

【0013】

さらに本発明は、一般式 (II)

【0014】

【化 8】



[式中、 R^1 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である）を表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキロキシを表し、 X はCHまたはNを表し、 m は 0 から 2 の整数を表し、 m 個の R^4 はそれぞれ別個に、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。] で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

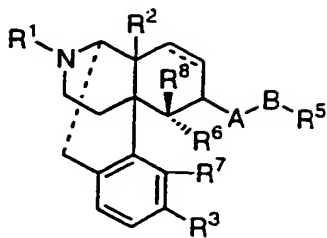
【0015】

【発明の実施の形態】

本発明は一般式 (I)

【0016】

【化9】



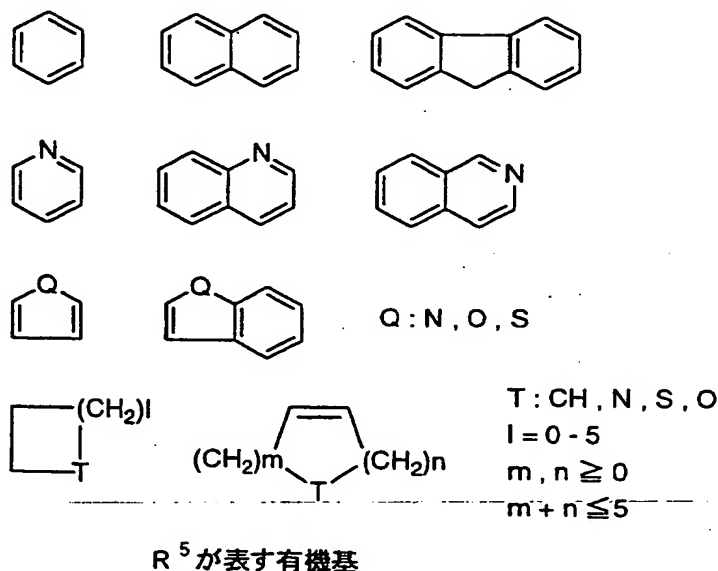
(I)

〔式中、 --- は二重結合または単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し、 R^9 は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数1から5のアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ を表し、 R^{11} は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは $-\text{XC}(=\text{Y})-$ 、 $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ 、 $-\text{X}-$ または $-\text{XSO}_2-$ （ここでX、Y、Zは各々独立して NR^4 、SまたはOを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なってもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、お

よびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、二重結合および/または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することではなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格:

【0 0 1 7】

【化 1 0】



を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ

素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、 R^6 は水素、 R^7 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは R^6 と R^7 は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 R^8 は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

【0018】

一般式(I)で示される化合物において、 R^1 としては、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

【0019】

R^2 としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メチル、ジメチルアミノが好ましい。

【0020】

R^3 としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

【0021】

Aとしては、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-OSO_2-$ が好ましく、特に $-NR^4C(=$

O) $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{S})\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ が好ましい。

【0022】

R^4 としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でも、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。中でも $-\text{XC}(=\text{Y})-$ （ここで、Xは NR^4 、S、またはOを表し、YはOを表し、 R^4 は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）、 $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ 、 $-\text{X}-$ 、または $-\text{XSO}_2-$ （ここで、Xは NR^4 を表し、YはOまたはSを表し、Zは NR^4 またはOを表し、 R^4 は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）が好ましく、特に好ましくは $-\text{XC}(=\text{Y})-$ または $-\text{XC}(=\text{Y})\text{Z}-$ （ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、 R^4 は炭素数1から5のアルキルを表す）である。

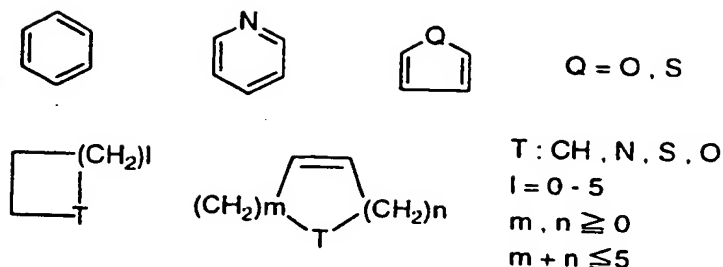
【0023】

Bとしては、 $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim10$)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})-$ ($n=1\sim4$)、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$) が好ましく、特に $-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=1\sim3$)、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ が好適な例として挙げられる。中でも炭素数1から6の直鎖アルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、または、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ がさらに好ましい。特に $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましい。（もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。）

R^5 としては水素または下記の基本骨格：

【0024】

【化 1 1】



R^5 が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）が好ましく、中でも水素または下記の基本骨格：

【0025】

【化 1 2】



R^5 が表わす有機基

を持つ有機基（ただしこれら有機基は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも 1 種以上の置換基により置換されていてよい）が好ましい。より具体的な例としては水素、フェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、4-

メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、パーフルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ブロモフェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、3-フラニル、2-フラニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

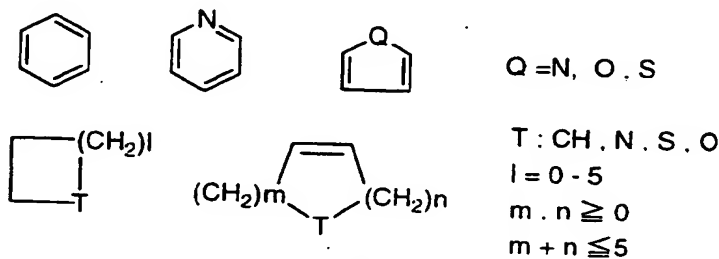
【0026】

一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 が炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ (ここで、Xは NR^4 、S、またはOを表し、YはOを表し、 R^4 が水素または炭素数1から5のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または $-XSO_2-$ (ここで、Xは NR^4 を表し、YはOまたはSを表し、Zは NR^4 またはOを表し、 R^4 は水素または炭素数1から5のアルキルを表す) であり、Bが $-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim10$)、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$ ($n=1\sim4$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim4$)、 $-C\equiv C$

$-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2$
 $-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$) であ
 り、 R^5 が水素または下記の基本骨格：

【0027】

【化13】



R^5 が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素である化合物が好ましい。

【0028】

中でも R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、 R^3 がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ （ここで、Xは NR^4 を表し、YはOを表し、 R^4 は炭素数1から5のアルキルを表す）であり、Bが $-(CH_2)_n-$ ($n=1\sim 3$)、 $-CH=CH-$ ($(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$))、 $-C\equiv C-$ ($(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$))、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ であり、 R^5 が水素または下記の基本骨格：

【0029】

【化 14】



R^5 が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）であり、 R^6 と R^7 が一緒になって $-O-$ であり、 R^8 が水素である化合物が好ましい。

【0030】

これら一般式 (I) で表されるモルヒナン誘導体は、特許第 2525552 号に示される方法に従って製造することができる。

【0031】

薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれに限られるものではない。

【0032】

上記一般式 (I) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩は、鎮痛薬として広く使用されているモルヒネでは十分な治療効果が得られない神経因性疼痛を軽減することから、神経因性疼痛治療剤として有用であることが明らかとなった。

【0033】

上記一般式(I)で表される化合物を神経因性疼痛治療剤として使用する際には、一種のみならず数種を有効成分として使用できる。これらの化合物は、医薬品用途にまで純化され、必要な安定性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。投与形態として、例えば注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、座剤による経腸投与等を挙げることができる。本発明の神経因性疼痛治療剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.0001mg～1gであり、経口剤の場合、0.005mg～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

【0034】

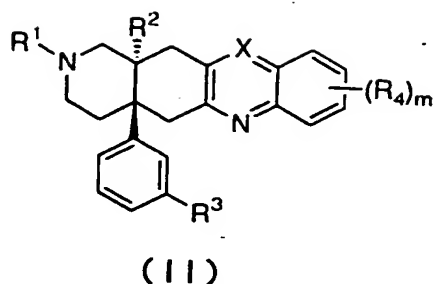
治療対象となる具体的な神経因性疼痛には、外傷、外科手術、放射線療法、薬物療法による疼痛、三叉神経痛、緊張性痙攣痛、肢端紅痛、灰白髄炎疼痛、舌咽神経痛、カウザルギー、反射性交感神経性萎縮症や中枢性疼痛、または視床痛、幻肢痛、有痛性糖尿病性神経障害、アルコール性神経障害痛、AIDS感染者の疼痛、多発性硬化症の疼痛、関節炎の疼痛等が含まれる。

【0035】

さらに本発明は、一般式(II)

【0036】

【化 15】



〔式中、 R^1 は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、 X はCHまたはNを表し、 m は0から2の整数を表し、 m 個の R^4 はそれぞれ別個に、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。〕で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

【0037】

本発明のモデル動物の作成に用いる一般式(II)で表される化合物のうち、 R^1 が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数7から13のフェニルアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2

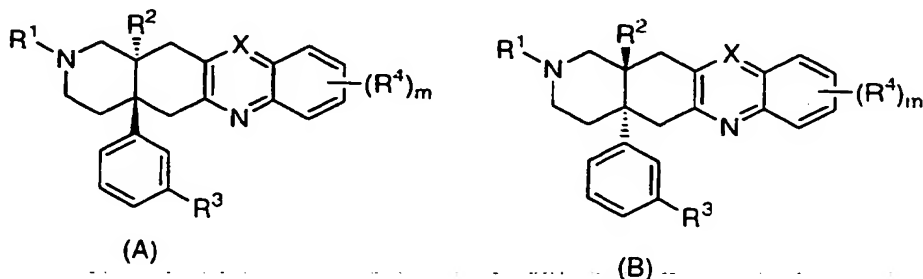
ーイルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）であり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジロキシであり、XがCHであり、mが0から2の整数であり、 R^4 がそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノであるものが好ましい。中でも、 R^1 が水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イルメチル、またはチオフェン-2-イルメチルであり、 R^2 が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシであり、 R^3 が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、またはベンジロキシであり、XはCHであり、mは0から2の整数であり、m個の R^4 はそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ニトロまたはアミノである化合物が好ましい。

【0038】

また、一般式 (II) は化合物の相対配置を表すものであり、本発明の化合物はラセミ体、絶対構造が下記の一般式 (A)、(B)

【0039】

【化16】



で示される光学活性体を包含する。その中でも絶対構造が一般式 (A) で示される光学活性体が好ましい。

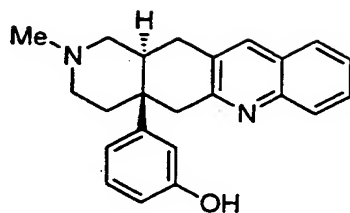
【0040】

特に好ましくは (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1

, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロトランス-キノリノ[2, 3-g]イソキノリン

【0041】

【化17】



である。

【0042】

本発明に用いられる動物は特に限定されないが、好ましくは齧歯類、さらに好ましくはマウスである。神経因性疼痛を発現させるための化合物の投与部位としては脊髄腔内が好ましい。マウスを用いる場合、マウスの系統、週齢、雌雄などは特に限定されないが、週齢が高くなる、すなわち体重増加にともない、動物の脊髄腔内への投与が困難になるため、体重25gから35gのマウスを用いることが好ましい。

【0043】

マウスで神経因性疼痛を誘発するためには、脊髄腔内に上記一般式(II)で表される化合物を5 μ gから30 μ g程度投与することが望ましく、通常15 μ g程度が好ましく用いられる。投与溶媒としては等張性の溶液が用いられ、通常生理食塩水も十分に使用できる。脊髄腔内への投与容量は望ましくは数 μ lから20 μ lの範囲で、中でも5 μ l程度が好ましい。また、脊髄腔内への投与には25から30 gaugeの注射針を用いることが好ましい。

【0044】

本発明における評価方法として、動物における種々の行動学的指標を利用できる。その中で正常動物ではあまり認められない引っ掻き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを指標にすることが好ましい。これらの行動観察による評価は動物

を直接的に観察することも可能であるが、ビデオ等の記録媒体を用いた評価、更に動物の動きを動物が発散する熱で検出する機械等を用いた評価も可能である。また評価時期は一般式 (II) の化合物の投与後、それらの行動が安定して発現する時間帯が望ましいが、更に好ましくは投与 5 分後から 5 分間が好ましい。

【0045】

本発明のモデル動物を用い、神経因性疼痛の治療を目的とした薬物のスクリーニングまたは評価を行うとき、評価される薬物の投与経路、溶媒、容量などは特に限定されず、その薬物自身の特徴を考慮し、それらを適切に選択可能である。

【0046】

上記評価方法により、動物の引っ掻き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを抑制する化合物を、神経因性疼痛を軽減する化合物として得ることができる。

【0047】

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。

【0048】

【実施例】

実施例 1 : 神経因性疼痛モデル動物の作製

ddY 系マウス (実験開始時体重 22-25 g) を恒温恒湿 (22 ± 1 度、55 ± 5 %) にてプラスチック製ケージ内で、12 時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

【0049】

(+) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロトランス - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン (化合物 1) を生理食塩水 (大塚製薬) に溶解し、マウスに無麻酔下脊髄内に投与した。薬液の脊髄内投与容量はマウス 1 匹あたり 4 μl とし、Hylden と Wilcox (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980) の方法に準じ、30 gauge の針と 25 μl 用の Hamilton syringe を用いた。

【0050】

化合物1を脊椎内投与して誘発される *s c r a t c h i n g*、*b i t i n g* および *l i c k i n g* 行動を仮性疼痛反応の指標とし、それらの行動が発現している持続時間を化合物1の投与5分後から5分間、 $20 \times 13 \times 10$ cmの透明アクリル製ケージ内で *s i n g l e - b l i n d* 法により測定した。その結果を図1に示した。化合物1を $7.5 \mu\text{g}/\text{mouse}$ 以上の投与で有意、かつ用量依存的に仮性疼痛反応が増大した。この化合物1の $15 \mu\text{g}/\text{mouse}$ により誘導される仮性疼痛反応は図2に示すように GABA_B 受容体作動薬 *B a c l o f e n* の脊椎内同時投与により、用量依存的に抑制された。しかしながら図3に示すように *M o r p h i n e* の脊椎内同時投与では化合物1の $15 \mu\text{g}/\text{mouse}$ により誘導される仮性疼痛反応は全く抑制されなかった。

【0051】

B a c l o f e n は現在、脳血管障害や多発性硬化症などによる痙攣麻痺の治療薬として临床上使用され、動物実験では全身投与や脳室内投与また、脊椎内投与により抗侵害作用が発現することが知られている。更に *B a c l o f e n* の脊椎内投与により神経因性疼痛 (*n e u r o p a t h i c p a i n*) は抑制され、臨床において神経因性疼痛に対する治療薬としての応用が期待されている。また神経因性疼痛に対して、モルヒネは有効性を示さない。これらのことから、化合物1 脊椎内投与により作製される本モデル動物が、神経因性疼痛の特徴を有していることが明らかとなった。

【0052】

実施例2：神経因性疼痛抑制作用の評価

ddY系マウス(実験開始時体重 $22-25$ g)を恒温恒湿(22 ± 1 度、 $55 \pm 5\%$)にてプラスチック製ケージ内で、12時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

【0053】

化合物1を生理食塩水(大塚製薬)に溶解し、マウスに無麻酔下脊椎内に投与した。薬液の脊椎内投与容量はマウス1匹あたり $4 \mu\text{l}$ とし、*H y l d e n* と *W i l c o x* (*J. L. K. H y l d e n \& G. L. W i l c o x, Eur. J. Pharmacol.*、 $67:313-316$ 、 1980)の方法に準じ、 30

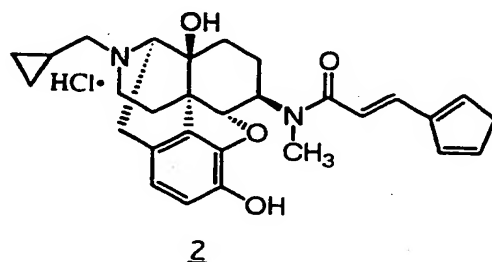
g a u g e の針と 25 μ l 用の H a m i l t o n s y r i n g e を用いた。

【0054】

選択的なオピオイド κ 受容体作動性化合物である (-) -17シクロプロピル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩(化合物2)

【0055】

【化18】



(Nagase, H. et al. Chem. Pharm. Bull. 46, 366, 1998) の神経因性疼痛に対する効果を、scratching、biting および licking 行動などの仮性疼痛反応を指標に評価した。それらの行動が発現している持続時間を、化合物2と化合物1 (15 μ g/mouse) の同時投与5分後から5分間、20 x 13 x 10 cm の透明アクリル製ケージ内でsingle-blind法により測定した。なお、化合物2は生理食塩水に溶解したものをを用いた。その結果を図4に示した。化合物2は10 nmol/mouse で生理食塩水投与群と比較して有意に仮性疼痛反応を抑制し、神経因性疼痛治療に有効であることが示された。

【0056】

【発明の効果】

本発明の神経因性疼痛治療剤により、神経因性疼痛の薬物療法に有用である。また、本発明の神経因性疼痛のモデル動物はヒトにおける神経因性疼痛と同様の症状を発現する簡便なモデルであり、本発明のモデル動物を用いることにより、効率よく薬剤の神経因性疼痛に対する除痛効果の判定が可能になる。すなわち、

本発明により、神経因性疼痛の治療のための医薬品の開発が飛躍的に進歩する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動が用量依存的に増加することを示す。

【図 2】化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する G A B A B 受容体作動薬の Baclofen の作用を示す。

【図 3】化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対するモルヒネの作用を示す。

【図 4】化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物 2 の作用を示す。

【書類名】 図面

【図 1】

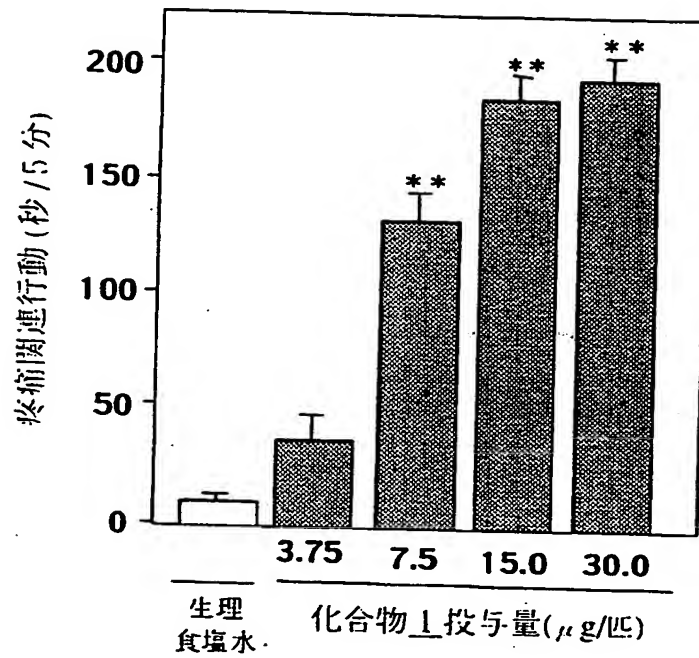


図 1 ; 化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動

【図 2】

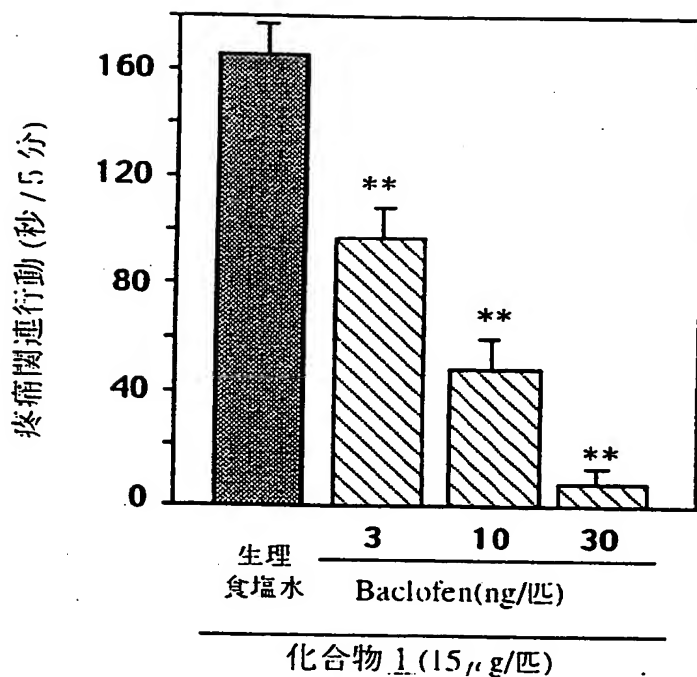


図 2 ; 化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する Baclofen (GABAB 受容体作動薬) の抑制作用

【図 3】

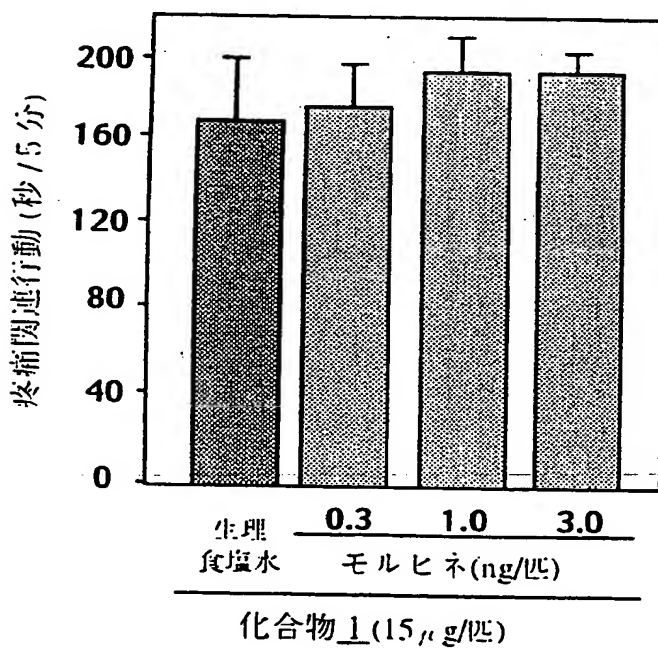


図 3 ; 化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する Morhine の作用

【図 4】

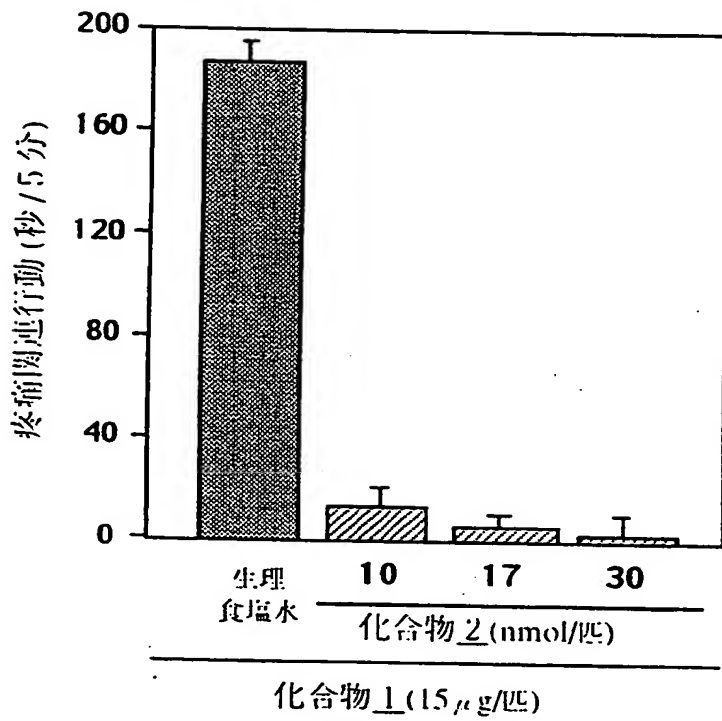


図 4；化合物 1 の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動
に対する化合物 2 の抑制作用

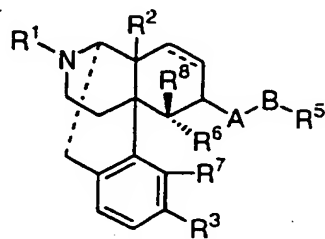
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規な神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛モデル動物を提供する。

【解決手段】 一般式(I)

【化 1】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、A、Bは明細書記載の定義に同じ) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤、並びに (+) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 1 2, 1 2 a - オクタヒドロ - トランス - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリンの投与により作製されるモデル動物。

【効果】 神経因性疼痛の薬物療法が可能になる。また、化合物の神経因性疼痛に対する鎮痛効果を評価できる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003159]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名 東レ株式会社